

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ANAFRANIL - οδηγίες από το THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Anafranil 75 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η δραστική ουσία είναι η υδροχλωρική κλομιπραμίνη.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, περιέχει 75 mg υδροχλωρικής κλομιπραμίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

- Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Anafranil 75 mg περιέχει πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογονωμένο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κατάθλιψη, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχές του άγχους, συμπεριλαμβανομένου, διαταραχών πανικού και των φοβιών.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Anafranil σε παιδιά και εφήβους για τη θεραπεία της κατάθλιψης, φοβίας και κρίσεων πανικού, ναρκοληψίας και χρόνιων επώδυνων καταστάσεων. Δεν συνιστάται η χρήση του Anafranil σε παιδιά και εφήβους έως 17 ετών σε αυτές τις καταστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Anafranil, θα πρέπει να έχει θεραπευτεί πιθανή υποκαλιαμία (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στην κατάσταση του κάθε ασθενή. Ο σκοπός είναι η επίτευξη του βέλτιστου αποτελέσματος με διατήρηση των χαμηλότερων δυνατών δόσεων και η προσεκτική αύξησή τους.

Μετά την επίτευξη θεραπευτικής ανταπόκρισης, πρέπει να συνεχίζεται η θεραπεία συντήρησης στη βέλτιστη δόση ώστε να αποφεύγεται υποτροπή. Ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας κατάθλιψης χρειάζονται μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία συντήρησης. Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης και η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας πρέπει να αναθεωρούνται περιοδικά.

Συνιστάται να ακολουθούνται πιστά οι συνιστώμενες δόσεις του Anafranil για προφύλαξη από πιθανή επιμήκυνση του διαστήματος QTc και τοξικότητα στη σεροτονίνη. Εάν συγχωρηγούνται φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QTc και άλλοι σεροτονινεργικοί παράγοντες πρέπει να γίνεται με προσοχή οποιαδήποτε αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Η απότομη διακοπή της θεραπείας με Anafranil πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας των πιθανών συμπτωμάτων στέρησης. Ως εκ τούτου, μετά από τακτική χρήση επί μακρό χρονικό διάστημα, η δοσολογία πρέπει να σταματάει σταδιακά και όταν η θεραπεία με Anafranil διακόπτεται, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης (επικαλυμμένα δισκία) και τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι δυνατόν να εναλλάσσονται σε ισοδύναμες δόσεις.

Έναρξη αγωγής και προσαρμογή δόσης (Ενήλικες)

Έναρξη της αγωγής με 10-25 mg ημερησίως και βαθμιαία αύξηση (ανάλογα με την ανοχή και την αποτελεσματικότητα της αγωγής) μέχρι τα 100 mg στις δύο πρώτες εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής τιτλοποίησης το Anafranil θα πρέπει να χορηγείται σε διαιρεμένες δόσεις και μαζί με λήψη τροφής, ώστε να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Για τις επόμενες εβδομάδες η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δόση των 250 mg. Μετά την περίοδο τιτλοποίησης, η συνολική δόση μπορεί να χορηγηθεί μια φορά ημερησίως, το βράδυ, για να ελαχιστοποιηθεί η καταστολή κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν γενικά υψηλότερη ανταπόκριση στο Anafranil από τους ασθενείς ενδιάμεσων ηλικιακών ομάδων. Σε ηλικιωμένους ασθενείς το Anafranil πρέπει να χορηγείται με προσοχή και οι δόσεις πρέπει να αυξάνονται προσεκτικά. Έναρξη της θεραπείας με 10 mg την ημέρα. Προοδευτική αύξηση της δοσολογίας μέχρι ένα άριστο επίπεδο 30 - 50 mg την ημέρα, που πρέπει να επιτευχθεί μετά από περίπου 10 ημέρες και στη συνέχεια να διατηρηθεί μέχρι το τέλος της αγωγής.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Anafranil πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5. Φαρμακολογικές ιδιότητες).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Anafranil πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5. Φαρμακολογικές ιδιότητες).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα.

Το Anafranil μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή στη φάση συντήρησης. Στη φάση τιτλοποίησης συνιστάται η λήψη τροφής ώστε να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην κλομιπραμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, καθώς και διασταυρούμενη ευαισθησία στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά της ομάδας των βενζοδιαζεπινών.

- Η υδροχλωρική κλομιπραμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό εντός 3 εβδομάδων πριν ή μετά τη θεραπεία με έναν αναστολέα της ΜΑΟ (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Η ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους αναστολείς της ΜΑΟ-Α, όπως μοκλοβεμίδη αντενδείκνυται επίσης.
- Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Κατακράτηση ούρων
- Καρδιακός αποκλεισμός ή άλλες καρδιακές αρρυθμίες

- Μανία
- Σοβαρή ηπατική νόσος
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- Σύνδρομο συγγενούς επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονική συμπεριφορά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Σε βραχυχρόνιες μελέτες σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή και άλλες ψυχικές διαταραχές παρατηρήθηκε ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα αύξησαν, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, τον κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Οποιοσδήποτε σκέφτεται τη χρήση υδροχλωρικής κλομιπραμίνης ή άλλων αντικαταθλιπτικών σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες πρέπει να σταθμίζει τους κινδύνους με το κλινικό όφελος. Βραχυχρόνιες μελέτες δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου αυτοκτονικότητας με τα αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ενήλικες μεγαλύτερους των 24 ετών, ενώ σε ενήλικες άνω των 65 ετών παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου με τα αντικαταθλιπτικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η κατάθλιψη και άλλες ψυχικές διαταραχές είναι από τη φύση τους συσχετισμένες με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας. Ασθενείς όλων των ηλικιών που ξεκινούν αντικαταθλιπτική θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως και να παρατηρούνται στενά για κλινική επιδείνωση, αυτοκτονικότητα ή ασυνήθιστες μεταβολές της συμπεριφοράς τους. Οι οικογένειες και οι φροντιστές πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη στενής παρακολούθησης του ασθενούς και επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό.

Η υδροχλωρική κλομιπραμίνη δεν είναι εγκεκριμένη για χρήση σε ηλικίες 10 έως 17 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Anafranil σε παιδιά κάτω των 10 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική επιδείνωση και κίνδυνος αυτοκτονίας

Ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, τόσο ενήλικες όσο και παιδιά, μπορεί να βιώσουν επιδείνωση της κατάθλιψης ή/και της εμφάνισης αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή ασυνήθιστων μεταβολών της συμπεριφοράς τους, είτε λαμβάνουν είτε όχι αντικαταθλιπτική αγωγή και αυτός ο κίνδυνος μπορεί να επιμένει μέχρι να εμφανιστεί σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων τους. Η αυτοκτονία είναι γνωστή επιπλοκή της κατάθλιψης και άλλων ψυχικών διαταραχών και αυτές οι διαταραχές από μόνες τους είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για αυτοκτονία. Υπάρχει ένας μακροχρόνιος προβληματισμός εάν τα αντικαταθλιπτικά παίζουν ρόλο στην επιδείνωση της κατάθλιψης και την εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε συγκεκριμένους ασθενείς κατά τα πρώτα στάδια της θεραπείας.

Η συγκεντρωτική ανάλυση βραχυχρόνιων μελετών σύγκρισης αντικαταθλιπτικών (SSRIs και άλλων) με εικονικό φάρμακο έδειξε ότι τα φάρμακα αυτά αύξησαν τον κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 18-24 ετών) με διάγνωση Μείζονος Κατάθλιψης και άλλων ψυχικών διαταραχών. Βραχυχρόνιες μελέτες σε ενήλικες άνω των 24 ετών δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου αυτοκτονικότητας με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, ενώ παρατηρήθηκε μείωση της αυτοκτονικότητας σε άτομα άνω των 65 ετών που ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με αυτά που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στις παιδιατρικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν αυτοκτονίες. Στις μελέτες ενηλίκων καταγράφηκαν αυτοκτονίες, ωστόσο ο αριθμός δεν ήταν επαρκής ώστε να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την επίδραση του φαρμάκου στην αυτοκτονία.

Παραμένει ασαφές εάν ο κίνδυνος αυτοκτονικότητας εκτείνεται και σε μακροχρόνιες μελέτες, π.χ. μετά από πολύμηνη χρήση. Ωστόσο, υπάρχουν ουσιαστικά ευρήματα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συντήρησης σε ενήλικες με κατάθλιψη, ότι η χρήση των αντικαταθλιπτικών καθυστερεί την υποτροπή της κατάθλιψης.

Όλοι οι ασθενείς υπό θεραπεία με αντικαταθλιπτικά για οποιαδήποτε ένδειξη θα πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως και να παρατηρούνται στενά για κλινική επιδείνωση, αυτοκτονικότητα ή ασυνήθιστες μεταβολές της συμπεριφοράς τους, ειδικά τους πρώτους μήνες από την έναρξη της θεραπείας ή στις φάσεις μεταβολής της δοσολογίας (αύξησης ή μείωσης).

Τα ακόλουθα συμπτώματα: άγχος, ευερεθιστότητα, διέγερση, κρίσεις πανικού, αϋπνία, εχθρικότητα, επιθετικότητα, παρορμητικότητα, ψυχοκινητική ανησυχία, υπομανία και μανία, έχουν αναφερθεί σε ενήλικες και παιδιά που ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά για κατάθλιψη ή άλλες διαταραχές, ψυχιατρικές και μη. Μολονότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση της εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων και της επιδείνωσης της κατάθλιψης ή/και εμφάνιση αυτοκτονικού ιδεασμού, υπάρχει ο προβληματισμός ότι αυτά τα συμπτώματα αποτελούν πρόδρομο εμφάνισης αυτοκτονικότητας. Οι οικογένειες και οι φροντιστές ασθενών που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά για κατάθλιψη ή άλλες ενδείξεις θα πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης για πιθανή εμφάνιση διέγερσης, ευερεθιστότητας, ασυνήθιστων μεταβολών της συμπεριφοράς ή άλλων συμπτωμάτων που προαναφέρθηκαν, καθώς και την εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς και πρέπει να αναφέρουν τα συμπτώματα αυτά στον θεράποντα ιατρό.

Άλλες ψυχιατρικές δράσεις

Πολλοί ασθενείς με διαταραχές πανικού, αισθάνονται πιο έντονα τα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη της θεραπείας με υδροχλωρική κλομιπραμίνη (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Αυτή η παράδοξη αρχική αύξηση του άγχους είναι εντονότατη κατά τη διάρκεια των λίγων πρώτων ημερών της αγωγής και γενικά υποχωρεί μέσα σε δύο εβδομάδες.

Ενεργοποίηση της ψύχωσης έχει παρατηρηθεί περιστασιακά σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, που λαμβάνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και για τούτο συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση νευροληπτικών.

Έχουν αναφερθεί επίσης υπομανιακά ή μανιακά επεισόδια κατά τη διάρκεια μιας καταθλιπτικής φάσης σε ασθενείς με κυκλοθυμικές διαταραχές, υπό αγωγή με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δοσολογίας της υδροχλωρικής κλομιπραμίνης ή η διακοπή της και η χορήγηση ενός αντιψυχωτικού φαρμάκου. Μόλις υποχωρήσουν παρόμοια επεισόδια, μπορεί να αρχίσει πάλι η αγωγή με χαμηλή δοσολογία υδροχλωρικής κλομιπραμίνης, εάν χρειασθεί.

Σε προδιατεθειμένους ασθενείς, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν φαρμακογενείς (παραληρητικές) ψυχώσεις, ιδιαίτερα τη νύχτα. Αυτές εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες από τη διακοπή του φαρμάκου.

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές

Το Anafranil πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα εκείνους με καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας (π.χ. κολλοκοιλιακός αποκλεισμός βαθμών I έως III) ή αρρυθμίες. Έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας και του ΗΚΓ ενδείκνυται σ' αυτούς τους ασθενείς.

Μπορεί να υπάρχει κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QTc και εμφάνισης Torsades de Pointes, ιδιαίτερα σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές δόσεις ή σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης στο πλάσμα, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της συγχορήγησης εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) ή αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNaRIs). Επομένως, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση φαρμάκων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν συσσώρευση της κλομιπραμίνης. Ομοίως, πρέπει να αποφεύγεται συγχορήγηση φαρμάκων που μπορούν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Είναι αποδεδειγμένο ότι η υποκαλιαιμία είναι ένας παράγοντας κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QTc και εμφάνισης Torsades de Pointes. Επομένως, πριν την έναρξη της θεραπείας με Anafranil θα πρέπει να θεραπεύεται η υποκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Πριν από την έναρξη της αγωγής με Anafranil συνιστάται ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, γιατί ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή με ευμετάβλητη κυκλοφορία μπορεί να παρουσιάσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Λόγω του κινδύνου τοξικότητας στη σεροτονίνη, συνιστάται να ακολουθούνται πιστά οι συνιστώμενες δόσεις. Όταν η κλομιπραμίνη συγχορηγείται με σεροτονινεργικά σκευάσματα όπως SSRIs, SNaRIs,

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή λίθιο, μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο σεροτονίνης, με συμπτώματα όπως υπερπυρεξία, μυοκλονία, διέγερση, σπασμοί, παραλήρημα και κώμα (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Για τη φλουοξετίνη απαιτείται μια περίοδος έκπλυσης δύο ή τριών εβδομάδων χωρίς φάρμακο πριν και μετά τη θεραπεία με αυτήν.

Σπασμοί

Είναι γνωστό ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών και κατά συνέπεια το Anafranil πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με επιληψία και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, π.χ. βλάβη του εγκεφάλου ποικίλης αιτιολογίας, ταυτόχρονη λήψη νευροληπτικών, απόσυρση οινόπνευματος ή φαρμάκων με αντισπασμωδικές ιδιότητες (π.χ. βενζοδιαζεπίνες). Φαίνεται ότι η εμφάνιση των κρίσεων είναι δόσοεξαρτώμενη. Κατά συνέπεια, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης συνολικής ημερήσιας δοσολογίας.

Όπως τα συναφή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, το Anafranil πρέπει να χορηγείται με ηλεκτροσπασμωδική θεραπεία μόνο κάτω από προσεκτική επιτήρηση.

Αντιχολινεργικές δράσεις

Λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων του, το Anafranil πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή κατακράτηση ούρων (π.χ. νόσος του προστάτη).

Μειωμένη έκκριση δακρύων και συσσώρευση βλεννωδών εκκρίσεων, λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον κερατοειδή σε ασθενείς με φακούς επαφής.

Ιδιαίτερες κατηγορίες ασθενών

Απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και όγκους του μυελού των επινεφριδίων (π.χ. φαιοχρωμοκύτωμα, νευροβλάστωμα), στους οποίους μπορούν να προκαλέσουν υπερτασικές κρίσεις.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό ή ασθενείς που λαμβάνουν θυρεοειδικά σκευάσματα, λόγω της πιθανότητας καρδιακής τοξικότητας.

Σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική νόσο, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και της νεφρικής λειτουργίας.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν παραλυτικό ειλέο, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε κλινήρεις ασθενείς.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πιθανόν να προκαλέσουν φαρμακογενείς (παραληρηματικές) ψυχώσεις, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύκτας. Αυτές υποχωρούν εντός ολίγων ημερών από τη διακοπή του φαρμάκου.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και ΗΚΓ.

Αύξηση της οδοντικής τερηδόνας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Γι' αυτό, συνιστώνται συχνοί οδοντιατρικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής.

Συνιστάται προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς, επειδή μεταβάλλουν (αυξάνουν ή ελαττώνουν) τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.

Το Anafranil μπορεί να προκαλέσει σεξουαλική δυσλειτουργία (ανικανότητα) σε άρρενες ασθενείς, όπως επίσης και μεταβολές του βάρους.

Δεν είναι διαθέσιμα μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους, σχετικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη γνωσιακή εξέλιξη και την εξέλιξη της συμπεριφοράς.

Έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων

Αν και έχουν αναφερθεί μεταβολές στις μετρήσεις λευκών αιμοσφαιρίων με Anafranil μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, απαιτούνται περιοδικές μετρήσεις των αιμοσφαιρίων, καθώς και έλεγχοι για συμπτώματα, όπως πυρετός και κινάγχη, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων μηνών θεραπείας και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής, διότι μπορεί να προκαλέσουν λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, αναιμία, πανκυτοπενία.

Αναισθησία

Πριν από γενική ή τοπική αναισθησία, πρέπει να αναφερθεί στον αναισθησιολόγο ότι ο ασθενής λαμβάνει Anafranil (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Διακοπή της θεραπείας

Πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή του φαρμάκου λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν έχει αποφασιστεί η διακοπή της θεραπείας, η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να μειώνεται, με τον ταχύτερο εφικτό ρυθμό, αλλά αναγνωρίζοντας ότι η απότομη διακοπή μπορεί να συσχετιστεί με κάποια συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες, για την περιγραφή των κινδύνων της διακοπής του Anafranil).

Πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογονωμένο

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης του Anafranil των 75 mg περιέχουν πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογονωμένο. Μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που συνεπάγονται αντένδειξη

Αναστολείς της MAO

Μη χορηγείτε υδροχλωρική κλομιπραμίνη για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς της MAO (υπάρχει κίνδυνος σοβαρών συμπτωμάτων όπως υπερτασική κρίση, υπερπυρεξία και αυτά που είναι συμβατά με το Σύνδρομο σεροτονίνης, δηλαδή μυοκλονία, ανησυχία, παραλήρημα, κόμα και θάνατος). Το ίδιο ισχύει όταν χορηγείται ένας αναστολέας της MAO μετά από προγενέστερη αγωγή με υδροχλωρική κλομιπραμίνη. Και στις δύο περιπτώσεις η υδροχλωρική κλομιπραμίνη ή ο αναστολέας της MAO πρέπει να χορηγείται αρχικά σε μικρές, σταδιακά αυξανόμενες δόσεις και να ελέγχονται οι επιδράσεις του (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις). Υπάρχει ένδειξη που υποδηλοί ότι η υδροχλωρική κλομιπραμίνη μπορεί να χορηγηθεί μόλις 24 ώρες μετά από έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO-A όπως μοκλοβεμίδη, αλλά πρέπει να τηρηθεί η ελεύθερη φαρμάκου περίοδος δύο εβδομάδων, εάν ο αναστολέας της MAO-A χορηγείται μετά τη χρήση της υδροχλωρικής κλομιπραμίνης.

Αλληλεπιδράσεις που συνεπάγονται μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Αντιαρρυθμικά

Τα αντιαρρυθμικά (όπως η κινιδίνη και η προπαφαινόνη) που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6, δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Διουρητικά

Τα διουρητικά μπορεί να οδηγήσουν σε υποκαλιαιμία, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο επιμήκυνσης του QT και του φαινομένου Torsades de Pointes. Επομένως, η υποκαλιαιμία θα πρέπει να θεραπευτεί πριν τη χορήγηση του Anafranil (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) οι οποίοι είναι αναστολείς του CYP2D6, όπως η φλουοξετίνη, η παροξετίνη και η σερτραλίνη, αλλά και άλλων ενζύμων όπως των CYP1A2 και CYP2C19 (π.χ. φλουβοξαμίνη) είναι επίσης πιθανό να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης στο πλάσμα με συνδεδεμένες με αυτό ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα επίπεδα της κλομιπραμίνης στον ορό στη σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν 4 φορές κατά τη συγχορήγηση φλουβοξαμίνης (η N-απομεθυλοκλομιπραμίνη ελαττώθηκε στο μισό) (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σεροτονινεργικοί παράγοντες

Όταν η κλομιπραμίνη συγχωρηγείται με σεροτονινεργικούς παράγοντες, όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNaRIs), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή λίθιο, μπορεί να εμφανιστεί Σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Για τη φλουοξετίνη, χρειάζεται μια περίοδος έκπλυσης δύο έως τριών εβδομάδων πριν και μετά τη θεραπεία με αυτήν.

Αλληλεπιδράσεις που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Αλληλεπιδράσεις που συνεπάγονται αυξημένη δράση του Anafranil

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης και των 2 ενεργών συστατικών (κλομιπραμίνη και N-απομεθυλοκλομιπραμίνη) έως τρεις φορές σε ασθενείς με φαινότυπο «ισχυρού μεταβολιστή» της δεβρισκοκίνης/σπαρτεΐνης και να τους μετατρέψει σε ασθενείς με φαινότυπο «πτωχού μεταβολιστή». Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της κλομιπραμίνης και να μειώσει τη συγκέντρωση της N-απομεθυλοκλομιπραμίνης κι έτσι να μην επηρεάσει απαραίτητα τη συνολική φαρμακολογική δράση.

Τερμινιναφίνη

Η συγχωρήγηση του Anafranil με το από του στόματος χορηγούμενο αντιμυκητιασικό τερμινιναφίνη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση και συσσώρευση της κλομιπραμίνης και του N-απομεθυλωμένου μεταβολίτη της. Ως εκ τούτου, πιθανόν να χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης του Anafranil όταν συγχωρηγείται με τερμινιναφίνη.

Σιμετιδίνη

Συγχωρήγηση με τον ανταγωνιστή των H₂-ισταμινικών υποδοχέων, τη σιμετιδίνη (έναν αναστολέα αρκετών ενζύμων του κυτοχρώματος P450 συμπεριλαμβανόμενου του CYP2D6 και του CYP3A4), μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα, των οποίων η δοσολογία, επομένως, πρέπει να μειωθεί.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν έχει αποδειχθεί καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της χρόνιας χρήσης των από του στόματος αντισυλληπτικών (15 ή 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης ημερησίως) και του Anafranil (25 mg ημερησίως). Τα οιστρογόνα δεν είναι γνωστό αν είναι αναστολείς του CYP2D6, του κυριότερου ενζύμου που εμπλέκεται στην κάθαρση της κλομιπραμίνης και επομένως δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση. Παρά το γεγονός αυτό, σε λίγες περιπτώσεις με αυξημένη δόση οιστρογόνων (50 μg ημερησίως) και με το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό ιμιπραμίνη καταγράφηκαν αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και θεραπευτική ανταπόκριση. Δεν είναι ξεκάθαρη η σχέση αυτών των περιπτώσεων με την κλομιπραμίνη και τα σκευάσματα οιστρογόνων χαμηλότερης δόσης. Συνιστάται η παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά κατά τη συγχωρήγηση σκευασμάτων υψηλής δόσης οιστρογόνων (50 μg ημερησίως) και προσαρμογές της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητες.

Αντιψυχωσικά

Συγχωρήγηση αντιψυχωσικών (π.χ. φαινοθειαζινών) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, μειωμένο ουδό έκλυσης σπασμών και επιληπτικές κρίσεις. Η συγχωρήγηση με θειοριδαζίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες.

Μεθυλφαινιδάτη

Η μεθυλφαινιδάτη μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, πιθανώς αναστέλλοντας τον μεταβολισμό τους και μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης του τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού.

Βαλπροϊκό

Η συγχωρήγηση βαλπροϊκού με κλομιπραμίνη πιθανόν να προκαλέσει αναστολή του CYP2C και/ή των ενζύμων UGT και να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα κλομιπραμίνης και N-απομεθυλοκλομιπραμίνης στο πλάσμα.

Γκρέιπφρουτ, χυμός γκρέιπφρουτ ή χυμός cranberry

Η συγχωρήγηση του Anafranil με γκρέιπφρουτ, χυμό γκρέιπφρουτ ή χυμό cranberry πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης στο πλάσμα.

Αλληλεπιδράσεις που συνεπάγονται μειωμένη δράση του Anafranil

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη (επαγωγέας των CYP3A και CYP2C) μπορεί να ελαττώσει τις συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης, δεδομένου ότι η συγχωρήγηση φαρμάκων που επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, ιδιαίτερα των CYP3A4, CYP2C19, μπορεί να επιταχύνουν τον μεταβολισμό και να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Anafranil.

Αντιεπιληπτικά

Τα αντιεπιληπτικά (επαγωγείς των CYP3A και CYP2C), π.χ. βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη, πιθανόν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης, δεδομένου ότι η συγχωρήγηση φαρμάκων που επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, ιδιαίτερα των CYP3A4, CYP2C19, πιθανόν να επιταχύνουν τον μεταβολισμό και να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Anafranil.

Κάπνισμα τσιγάρων

Γνωστοί επαγωγείς του CYP1A2 (π.χ. συστατικά του καπνού του τσιγάρου) ελαττώνουν τις συγκεντρώσεις των τρικυκλικών φαρμάκων στο πλάσμα. Στους καπνιστές, οι συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης στο πλάσμα, στη σταθερή κατάσταση, ήταν 2 φορές χαμηλότερες συγκρινόμενες με αυτές των μη καπνιστών (καμία αλλαγή στη N-απομεθυλοκλομιπραμίνη).

Κολεστιπόλη και χολεστυραμίνη

Η συγχωρήγηση με ρητίνες ανταλλαγής ιόντων, όπως η χολεστυραμίνη ή η κολεστιπόλη, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της κλομιπραμίνης στο πλάσμα. Συνιστάται ρύθμιση της λήψης της κλομιπραμίνης και των ρητινών έτσι ώστε το φάρμακο να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη λήψη των ρητινών.

Υπέρικο

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Anafranil με υπέρικο μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης στο πλάσμα.

Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν άλλα φάρμακα

Αντιχολινεργικοί παράγοντες

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων (π.χ. φαινοθειαζίνη, αντιπαρκινσονικοί παράγοντες, αντισταμινικά, ατροπίνη, μεπεριδίνη) στον οφθαλμό, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο έντερο και στην ουροδόχο κύστη.

Αντιαδρενεργικοί παράγοντες

Το Anafranil μπορεί να μειώσει ή να εξουδετερώσει τις αντιυπερτασικές δράσεις των αδρενεργικών νευροαποκλειστών όπως της γουανεθιδίνης, βετανιδίνης, ρεζεργπίνης, κλονιδίνης και α-μεθυλντόπα. Σε ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη αγωγή για υπέρταση πρέπει, ως εκ τούτου, να χορηγούνται αντιυπερτασικά διαφορετικού τύπου (π.χ. αγγειοδιασταλτικά ή β-αναστολείς).

Κατασταλτικά του ΚΝΣ

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις των οιοπνευματωδών και άλλων κεντρικών κατασταλτικών ουσιών (π.χ. βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες ή γενικά αναισθητικά).

Συμπαθομιμητικά φάρμακα

Το Anafranil μπορεί να ενισχύσει τις καρδιαγγειακές επιδράσεις των συμπαθομιμητικών όπως της αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης, ισοπρεναλίνης, εφεδρίνης και φαινyleφρίνης (π.χ. τοπικά αναισθητικά).

Αντιπηκτικά

Μερικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως η βαρφαρίνη και αυτό μπορεί να γίνει μέσω αναστολής του μεταβολισμού τους (CYP2C9). Δεν υπάρχει απόδειξη για την ικανότητα της κλομιπραμίνης να αναστέλλει τον μεταβολισμό των κουμαρινικών αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη, αλλά παρόλα αυτά συνιστάται η προσεκτική μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης του πλάσματος για αυτή την κατηγορία των φαρμάκων.

Η κλομιπραμίνη είναι επίσης τόσο *in vitro* ($K_i = 2.2 \mu\text{M}$) όσο και *in vivo* αναστολέας της δραστηριότητας του CYP2D6 και επομένως, μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις σε συγχορηγούμενες ουσίες, οι οποίες πρωτογενώς μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP2D6.

Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της κλομιπραμίνης στο πλάσμα ή φάρμακα που προκαλούν επιμήκυνση του QT διαστήματος

Σε περίπτωση όπου το Anafranil συγχορηγείται με άλλα φάρμακα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν επιμήκυνση του QT διαστήματος, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης επιμήκυνσης και του Torsades de Pointes. Για το λόγο αυτό η σύγχρονη χρήση τέτοιων παραγόντων με το Anafranil δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παραδείγματα τέτοιων παραγόντων περιλαμβάνουν ορισμένα αντιαρρυθμικά όπως αυτά που ανήκουν στην κατηγορία 1A (κινιδίνη, δισοπυραμίδη και προκαΐναμίδη) και στην κατηγορία III (όπως αμιοδαρόνη και σοταλόλολη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (όπως αμιτρυπτιλίνη), ορισμένα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (όπως μαπροτιλίνη), ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα (όπως οι φαινοθειαζίνες και η πιμοζίδη), ορισμένα αντισταμινικά (όπως τερφεναδίνη), λίθιο, κινίνη και πενταμιδίνη.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επιμήκυνσης του QT διαστήματος και του Torsades de Pointes σε περίπτωση που το Anafranil συγχορηγείται με φάρμακα τα οποία προκαλούν αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα.

Το Anafranil μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP2D6. Για το λόγο αυτό η συγκέντρωση του Anafranil στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί κατά την παρουσία φαρμάκων που λειτουργούν ως υπόστρωμα ή αναστολείς αυτού του ισοενζύμου. Για το λόγο αυτό η σύγχρονη χρήση τέτοιων φαρμάκων με το Anafranil δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παραδείγματα φαρμάκων τα οποία λειτουργούν ως υπόστρωμα ή αναστολείς του CYP2D6 περιλαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ορισμένα αντικαταθλιπτικά περιλαμβανομένων των SSRIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μοκλοβεμίδη, ορισμένα αντιψυχωσικά, β-αποκλειστές, αναστολείς της πρωτεάσης, οπιούχα, έκσταση (MDMA), σιμετιδίνη και τερβιναφίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Anafranil σε έγκυες γυναίκες που δείχνουν πιθανή βλάβη στο έμβρυο ή πρόκληση συγγενούς δυσπλασίας. Το Anafranil πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο αν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Νεογνά μητέρων, που είχαν λάβει τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μέχρι τον τοκετό, εμφάνισαν στερητικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, λήθαργο, κολικό, ευερεθιστότητα, υπόταση ή υπέρταση και τρόμο/σπασμούς κατά τις πρώτες λίγες ώρες ή ημέρες. Για να αποφευχθούν τέτοια συμπτώματα, το Anafranil πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να διακοπεί σταδιακά τουλάχιστον 7 εβδομάδες πριν από την υπολογισμένη ημερομηνία τοκετού.

Θηλασμός

Επειδή η δραστική ουσία περνά στο μητρικό γάλα, το Anafranil πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ή να απογαλακτίζεται το βρέφος, εάν η ασθενής θηλάζει.

Γονιμότητα

Σε επίμυνες που εκτέθηκαν σε δόσεις έως 24 mg/kg δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής και της γυναικείας γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Στους ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να παρέχονται προειδοποιήσεις ότι μπορεί να παρουσιάσουν θολή όραση, νυσταγμό και άλλες διαταραχές του νευρικού συστήματος και ψυχιατρικές διαταραχές όπως υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, επιδείνωση της κατάθλιψης, παραλήρημα κ.λπ. (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν, να χειρίζονται μηχανήματα ή να κάνουν οτιδήποτε άλλο που απαιτεί εγρήγορση. Στους ασθενείς πρέπει να παρέχονται προειδοποιήσεις, επίσης, ότι τα οιοπνευματώδη ή άλλα φάρμακα μπορεί να ενισχύσουν αυτές τις επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές και εξαφανίζονται ενώ συνεχίζεται η θεραπεία ή με μείωση της δόσολογίας. Δε συσχετίζονται πάντα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα ή με τη δόση. Συχνά είναι δύσκολος ο διαχωρισμός ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από τα συμπτώματα της κατάθλιψης όπως κόπωση, διαταραχές ύπνου, διέγερση, ανησυχία, άγχος, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: κόπωση, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, άγχος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ναυτία, δυσπεψία, ανορεξία, αλλαγές *libido*, αδυναμία εκσπερμάτωσης, ανικανότητα, αυξημένη όρεξη, αύξηση βάρους, μεταβολές όρασης.

Εάν συμβούν σοβαρές νευρολογικές ή ψυχιατρικές αντιδράσεις, το Anafranil πρέπει να διακοπεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητά τους, και οι συχνότερες αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο πρότυπο κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), συμπεριλαμβάνοντας μεμονωμένες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στα αποτελέσματα κλινικών μελετών και σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Κολπική ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση, κλινικά ασήμαντες μεταβολές του ΗΚΓ (π.χ. μεταβολές των επαγμάτων ST και T) σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιολογική κατάσταση
Όχι συχνές	Αρρυθμίες, αυξημένη αρτηριακή πίεση
Πολύ σπάνιες	Διαταραχές αγωγιμότητας του μυοκαρδίου (π.χ διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, επιμήκυνση του διαστήματος QTc,

	μεταβολές του PQ, σκελικός αποκλεισμός, Torsades de Pointes (ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκαλιαιμία)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	Εμβοές
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	SIADH (σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Διαταραχή της προσαρμογής, θολή όραση
Συχνές	Μυδρίαση
Πολύ σπάνιες	Γλαύκωμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα
Συχνές	Έμετος, κοιλιακές διαταραχές, διάρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση
Πολύ σπάνιες	Οίδημα (τοπικό ή γενικευμένο), αλωπεκία, υπερπυρεξία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, περιλαμβανομένης της υπότασης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αύξηση βάρους
Συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες.
Πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
Μη γνωστής συχνότητας	Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο αίμα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Αυξημένη όρεξη
Συχνές	Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Μυϊκή αδυναμία
Μη γνωστής συχνότητας	Ραβδομυόλυση (ως επιπλοκή κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ζάλη, τρόμος, κεφαλαλγία, μυόκλονος, υπνηλία
Συχνές	Διαταραχές λόγου, παραισθησίες, μυϊκή υπέρταση, δυσγευσία, διαταραχή μνήμης, διαταραχή στην προσοχή
Όχι συχνές	Σπασμοί, αταξία
Πολύ σπάνιες	Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο
Μη γνωστής συχνότητας	Σύνδρομο σεροτονίνης, εξωπυραμιδικά συμπτώματα (περιλαμβανομένων ακαθυσίας και όψιμης δυσκινησίας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Ανησυχία
Συχνές	Συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, ψευδαισθήσεις (ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νόσο του Parkinson), άγχος, διέγερση, διαταραχές ύπνου, μανία,

Όχι συχνές Μη γνωστής συχνότητας	υπομανία, επιθετικότητα, αποπροσωποποίηση, επιδείνωση της κατάθλιψης, αϋπνία, εφιάλτες, παραλήρημα Ενεργοποίηση ψυχωσικών συμπτωμάτων Αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά. Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλομιπραμίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ συχνές Πολύ σπάνιες	Διαταραχή της ούρησης Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστής συχνότητας	Διαταραχή της γενετήσιας ορμής, στυτική δυσλειτουργία Γαλακτόρροια, διόγκωση μαστού Αποτυχία εκσπερμάτισης, καθυστέρηση εκσπερμάτισης
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές Πολύ σπάνιες	Χασμουρητό Κυψελιδίτιδα αλλεργική (πνευμονίτιδα) με ή χωρίς ηωσινοφιλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές Συχνές Πολύ σπάνιες	Εφίδρωση Αλλεργική δερματίτιδα (δερματικό εξάνθημα, κνίδωση), αντίδραση φωτοευαισθησίας, κνησμός Πορφύρα
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Εξάψεις

Συμπτώματα διακοπής της θεραπείας

Τα ακόλουθα συμπτώματα παρατηρούνται συχνά μετά από την απότομη διακοπή ή μείωση της δόσης του φαρμάκου: ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, αϋπνία, κεφαλαλγία, νευρική και άγχος (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Κατάγματα οστών

Επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες διενεργήθηκαν κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών σε ασθενείς υπό αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ο μηχανισμός που διέπει αυτόν τον κίνδυνο παραμένει άγνωστος.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις αντιχολινεργικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές ή καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η ικανότητά τους να μεταβολίζουν και να αποβάλουν τα φάρμακα πιθανόν να έχει μειωθεί, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με Anafranil είναι όμοια με εκείνα που αναφέρονται με άλλα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Καρδιακές ανωμαλίες και νευρολογικές διαταραχές είναι οι κύριες επιπλοκές. Σε παιδιά, η τυχαία λήψη οποιασδήποτε ποσότητας πρέπει να θεωρηθεί σαν σοβαρή και δυνητικά μοιραία. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μάζας φαρμάκου στο πεπτικό σύστημα, ποικίλης σοβαρότητας, στις οποίες περιλαμβάνονται και περιπτώσεις με μοιραία έκβαση, που σχετίζονται με υπερδοσολογία των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Anafranil. Η μάζα φαρμάκου στο πεπτικό σύστημα μπορεί να είναι ακτινοσκοπική, διευκολύνοντας την ακτινολογική επιβεβαίωση (ακτίνες-X ή αξονική τομογραφία), αλλά δεν μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση. Ο σχηματισμός μάζας φαρμάκου στο πεπτικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει βραδεία αλλά συνεχή απελευθέρωση και απορρόφηση κλομιπραμίνης που μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές λόγω υπερδοσολογίας, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου και την αρχική αντιμετώπιση με πλύση στομάχου και ενεργό άνθρακα. Δεδομένου ότι η πλύση στομάχου μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα μπορούσε να αυξήσει ακόμη περισσότερο τα επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό, θα πρέπει να εξετάζεται η αφαίρεση της μάζας φαρμάκου από το πεπτικό σύστημα ενδοσκοπικά ή χειρουργικά σε επιλεγμένους ασθενείς. Δεδομένου ότι οι περιπτώσεις αυτές είναι σπάνιες, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα αναφορικά με τη βέλτιστη αντιμετώπιση στην οποία θα πρέπει να συνυπολογίζονται το μέγεθος και η εντόπιση της μάζας φαρμάκου στο πεπτικό, τα συμπτώματα του ασθενούς και τα επίπεδα του φαρμάκου.

Σημεία και συμπτώματα

Τα συμπτώματα εμφανίζονται γενικά μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη και φθάνουν τη μέγιστη βαρύτητα μετά από 24 ώρες. Λόγω της καθυστερημένης απορρόφησης (αντιχολινεργική επίδραση), της μακράς ημιπεριόδου ζωής και της εντεροπατικής ανακύκλωσης του φαρμάκου, ο ασθενής μπορεί να είναι σε κίνδυνο για μέχρι 4 - 6 ημέρες.

Μπορεί να παρατηρηθούν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα:

Κεντρικό νευρικό σύστημα: υπνηλία, λήθαργος, κόμα, αταξία, ανησυχία, εκνευρισμός, έντονα αντανάκλαστικά, μυϊκή ακαμψία και χοραιοαθετωσικές κινήσεις, σπασμοί. Επιπροσθέτως, μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα επακόλουθα του συνδρόμου σεροτονίνης (δηλαδή υπερπυρεξία, μυοκλονία, παραλήρημα και κόμα).

Καρδιαγγειακό σύστημα: υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένου του Torsades de Pointes (δυναμικά θανατηφόρος αρρυθμία), διαταραχές αγωγιμότητας, σοκ, καρδιακή ανεπάρκεια. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις καρδιακή ανακοπή.

Αναπνευστική καταστολή, κυάνωση, έμετος, πυρετός, μυδρίαση, εφίδρωση και ολιγουρία ή ανουρία μπορούν, επίσης, να συμβούν.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία είναι ουσιαστικά συμπτωματική και υποστηρικτική. Οποιοσδήποτε υπάρχει υποψία ότι έλαβε υπερδοσολογία Anafranil, ιδιαίτερα παιδιά, πρέπει να μεταφερθεί στο νοσοκομείο και να είναι κάτω από στενή επιτήρηση για τουλάχιστον 72 ώρες. Πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατό πλύση στομάχου ή πρόκληση εμέτου, εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του. Εάν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του, εξασφαλίστε την αεροφόρο οδό με έναν ενδοτραχειακό σωλήνα με μπαλονάκι πριν να αρχίσει η πλύση και μην προκαλέσετε έμετο. Αυτά τα μέτρα συνιστώνται μέχρι 12 ώρες ή ακόμη περισσότερο μετά την υπερδοσολογία, επειδή η

αντιχολινεργική επίδραση του φαρμάκου μπορεί να επιβραδύνει τη γαστρική κένωση. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου. Επειδή έχει αναφερθεί ότι η φυσοστιγμίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βραδυκαρδία, ασυστολία και σπασμούς, δεν συνιστάται η χρήση της σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Anafranil. Αιμοδιύλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση δεν είναι αποτελεσματικές, λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων κλομιπραμίνης στο πλάσμα.

Θεραπεία του Torsades de Pointes

Σε περίπτωση που εμφανιστεί Torsades de Pointes κατά τη χορήγηση Anafranil, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται και να αντιμετωπίζεται η υποξία, οι διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Επίμονο Torsades de Pointes αντιμετωπίζεται με χορήγηση θειικού μαγνησίου ενδοφλεβίως, σε διάστημα 30-120 δευτερολέπτων, η οποία μπορεί να επαναληφθεί σε περίπτωση που είναι αναγκαία με σε διάστημα 5-15 λεπτά. Εναλλακτικά, σε περίπτωση όπου τα ανωτέρω μέτρα δεν έχουν επιτυχή έκβαση, η αρρυθμία μπορεί να αντιμετωπιστεί αυξάνοντας τον υποκείμενο καρδιακό ρυθμό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω κούλιακής και κολπικής βηματοδότησης ή με έγχυση ισοπρεναλίνης (ισοπροτερενόλη) με σκοπό την επίτευξη καρδιακού ρυθμού στους 90-110 παλμούς/λεπτό.

Το Torsades de Pointes δεν δύναται συνήθως να βελτιωθεί με αντιαρρυθμικά φάρμακα, ενώ φάρμακα που προκαλούν επιμήκυνση του QT διαστήματος (π.χ. αμιοδαρόνη, κινιδίνη) μπορεί να το επιδεινώσουν.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό. Αναστολέας της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (μη εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της μονοαμίνης), κωδικός ATC: N06A A04.

Μηχανισμός δράσης

Η θεραπευτική δράση του Anafranil πιστεύεται ότι βασίζεται στην ικανότητά του να αναστέλλει την επαναπρόσληψη στους νευρώνες της νοραδρεναλίνης (NA) και της σεροτονίνης (5-HT), που απελευθερώνονται στο συναπτικό χάσμα. Η πιο σημαντική από αυτές τις δραστηριότητες είναι η αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.

Το Anafranil έχει επίσης ένα ευρύ φαρμακολογικό φάσμα δράσης, που περιλαμβάνει α₁-αδρενολυτικές, αντιχολινεργικές, αντισταμινικές και αντισεροτονεργικές (αποκλεισμός του 5-HT υποδοχέα) ιδιότητες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Anafranil ενεργεί στο καταθλιπτικό σύνδρομο σαν σύνολο, περιλαμβανόμενων ιδιαίτερα τυπικών χαρακτηριστικών, όπως ψυχοκινητική επιβράδυνση, καταθλιπτική διάθεση και άγχος. Γίνεται έναρξη της κλινικής ανταπόκρισης συνήθως μετά από 2 - 3 εβδομάδες αγωγής.

Το Anafranil ασκεί επίσης ειδική δράση στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, χαρακτηριστική από τις αντικαταθλιπτικές δράσεις του.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, η κλομιπραμίνη απορροφάται πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της αναλλοίωτης κλομιπραμίνης μειώνεται περίπου στο 50% μετά από μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ προς τον δραστικό μεταβολίτη N-απομεθυλο-κλομιπραμίνη. Μετά από εφάπαξ χορήγηση 25 mg με τη μορφή επικαλυμμένου δισκίου και 75 mg με τη μορφή δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση κλομιπραμίνης στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 63,37 ± 12,71 ng/mL (T_{max} 4,83 ± 0,39 ώρες) και 32,55 ± 8,10 (T_{max} 9,00 ±

1,81 ώρες), αντίστοιχα. Η δόση των 75 mg την ημέρα, που χορηγείται είτε σαν επικαλυμμένα δισκία των 25 mg 3 φορές την ημέρα ή σαν δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 75 mg μία φορά την ημέρα, επιφέρει συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση στο πλάσμα, που κυμαίνονται από περίπου 20 έως 175 ng/mL.

Οι συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη N-απομεθυλοκλομιπραμίνη ακολουθούν ένα παρόμοιο σχήμα. Όμως σε δόση 75 mg Anafranil την ημέρα, τα επίπεδα του μεταβολίτη είναι 40 - 85% υψηλότερα από εκείνα της κλομιπραμίνης.

Κατανομή

Η κλομιπραμίνη συνδέεται κατά 97,6% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η κλομιπραμίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα με φαινόμενο όγκο κατανομής περίπου 12 έως 17 L/kg σωματικού βάρους. Οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι περίπου το 2% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η κλομιπραμίνη περνά στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του πλάσματος και διαπερνά τον πλακούντα.

Βιομετασχηματισμός

Η κύρια οδός μεταβολισμού της κλομιπραμίνης είναι η απομεθυλίωσή της προς τον ενεργό μεταβολίτη N-απομεθυλοκλομιπραμίνη. Η N-απομεθυλοκλομιπραμίνη μπορεί να σχηματιστεί από διάφορα ένζυμα P450, από αρχικό CYP3A4, CYP2C19 και CYP1A2. Η κλομιπραμίνη και η N-απομεθυλοκλομιπραμίνη υδροξυλιώνονται σε 8-υδροξυκλομιπραμίνη ή 8-υδροξυ-N-απομεθυλοκλομιπραμίνη. Η κλομιπραμίνη υδροξυλιώνεται, επίσης, σε δύο θέσεις και η N-απομεθυλοκλομιπραμίνη μπορεί επιπλέον να απομεθυλωθεί για να σχηματιστεί η δι-απομεθυλοκλομιπραμίνη. Οι 2- και 8- υδροξυ μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα ως γλυκονουρίδια. Η απέκκριση των δραστικών συστατικών κλομιπραμίνης και N-απομεθυλοκλομιπραμίνης μέσω σχηματισμού των 2- και 8- υδροξυ κλομιπραμίνης καταλύεται από το CYP2D6.

Αποβολή

Η κλομιπραμίνη αποβάλλεται από το αίμα με μέσο χρόνο ημιζωής 21 ώρες (φάσμα: 12 - 36 ώρες) και η N-απομεθυλοκλομιπραμίνη με μέση ημιζωή 36 ώρες.

Περίπου τα δύο τρίτα μιας εφάπαξ δόσης κλομιπραμίνης απεκκρίνονται σε μορφή υδατοδιαλυτών συζευγμένων μεταβολιτών στα ούρα και περίπου το ένα τρίτο στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης κλομιπραμίνης και της N-απομεθυλοκλομιπραμίνης που απεκκρίνεται στα ούρα είναι περίπου 2% και 0,5% της δόσης που χορηγήθηκε, αντίστοιχα.

Επίδραση της τροφής

Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της κλομιπραμίνης. Μια μικρή καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση του Anafranil με τροφή.

Γραμμικότητα

Το φάρμακο εμφανίζει δοσοεξαρτώνη φαρμακοκινητική σε εύρος δόσεων από 25 έως 150 mg.

Επίδραση της ηλικίας

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κλομιπραμίνη εμφανίζει σχετικά χαμηλή κάθαρση συγκριτικά με νεότερους ενήλικες ασθενείς. Έχει διαπιστωθεί ότι επιτυγχάνει σταθερή θεραπευτική κατάσταση με δόσεις χαμηλότερες από αυτές που αναφέρονται σε μεσήλικες ασθενείς. Η κλομιπραμίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν ειδικές αναφορές που να περιγράφουν τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Αν και το φάρμακο αποβάλλεται υπό μορφή ανενεργών μεταβολιτών στα ούρα και στα κόπρανα, η συσσώρευση ανενεργών μεταβολιτών μπορεί ακολούθως να προκαλέσει συσσώρευση του μητρικού φαρμάκου και του ενεργού μεταβολίτη του. Σε μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κλομιπραμίνη μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ από τα CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 και CYP1A2 και η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η κλομιπραμίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Φυλετική / εθνοτική ευαισθησία

Αν και δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η επίδραση της φυλετικής και εθνοτικής ευαισθησίας στη φαρμακοκινητική της κλομιπραμίνης, ο μεταβολισμός της κλομιπραμίνης και του ενεργού μεταβολίτη της ρυθμίζεται από γενετικούς παράγοντες που συνεπάγονται πτωχό ή εκτεταμένο μεταβολισμό του φαρμάκου και του μεταβολίτη του. Ο μεταβολισμός της κλομιπραμίνης σε Καυκάσιους πιθανώς να μην μοιάζει με αυτόν σε Ασιάτες, ιδιαίτερα Ιάπωνες και Κινέζους, εξαιτίας των σημαντικών διαφορών στον μεταβολισμό της κλομιπραμίνης που υφίστανται ανάμεσα σε αυτές τις δύο εθνοτικές ομάδες.

Φαρμακοτεχνική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης

Η παρατεταμένη αποδέσμευση της κλομιπραμίνης από τη φαρμακοτεχνική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης του Anafranil παρέχει ομαλότερο φαρμακοκινητικό προφίλ διατηρώντας θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επί 24 ώρες. Οι μέγιστες μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός περίπου 9 ωρών μετά τη λήψη της δόσης. Μετά από χορήγηση 75 mg κλομιπραμίνης σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, η παρατηρούμενη C_{max} είναι μισή της μέγιστης συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση δισκίων 25 mg τρεις φορές ημερησίως. Ωστόσο, η συνολική έκθεση παραμένει αμετάβλητη. Μετά από πολλαπλές χορηγήσεις της μορφής παρατεταμένης απελευθέρωσης, τα επίπεδα C_{min} και C_{max} που επιτυγχάνονται στη σταθερή κατάσταση είναι εντός του θεραπευτικού εύρους. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι βιοϊσοδύναμα με τα επικαλυμμένα δισκία και τα καψάκια.

Κλινικές μελέτες

Δεν έχουν διεξαχθεί πρόσφατες κλινικές μελέτες με το Anafranil.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Φωσφολιπίδωση και μεταβολές στους όρχεις, συχνά συσχετιζόμενες με τρικυκλικούς παράγοντες, έχουν παρατηρηθεί με την υδροχλωρική κλομιπραμίνη σε δόσεις πάνω από δεκαπλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για ανθρώπινη χρήση (MRHD).

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής και της γυναικείας γονιμότητας σε επίμνες, σε δόσεις από του στόματος έως 24 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε μύες, επίμνες και κονίκλους, σε δόσεις έως 100, 50, και 60 mg/kg, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιόγonos δράση

Έχουν διενεργηθεί ποικίλες *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης και δεν αποκάλυψαν καμία μεταλλαξιόγonos δράση της υδροχλωρικής κλομιπραμίνης.

Καρκινογένεση

Δεν υπήρξαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε μύες και επίμνες μετά από θεραπεία 104 εβδομάδων με υδροχλωρική κλομιπραμίνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο διυδρικό
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος και ακρυλικού αιθυλεστέρα
Στεατικό ασβέστιο
Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Τάλκης
Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Διοξείδιο του τιτανίου E 171
Πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογονωμένο
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου E 172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Το Anafranil πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blisters.

Συσκευασίες:

30 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης των 75 mg (3 blisters x 10 δισκία)

20 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης των 75 mg (2 blisters x 10 δισκία)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E.

12° χλμ. Ε.Ο. Αθηνών-Λαμίας

144 51 Μεταμόρφωση

Τηλ.: 210 2811712

Fax: 210 2850590

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

42253/24-9-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 37098/84/4109/3-5-1985

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 42253/24-9-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ANAFRANIL - οδηγίες από THERAPIA.GR